



Комитет Российской Федерации  
по патентам и товарным знакам

(19) RU (11) 2079483 (13) C1  
(51) 6 C 07 C 209/00, 211/42

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
к патенту Российской Федерации

1  
(21) 93056160/04 (22) 07.02.92  
(31) 665,506  
(32) 06.03.91  
(33) US  
(46) 20.05.97 Бюл. № 14  
(86) PCT/US 92/00759 (07.02.92)  
(72) Брайш Тамим Ф. (LB)  
(71) (73) Пфайзер Инк. (US)  
(56) Патент США N 4536518, кл. А 01 N 33/02, 1985. Патент США N 4556676, кл. А 61 K 31/135, 1985. Journal of Medicinal Chemistry, v. 27, N 11, p. 1508, 1984.  
(54) СПОСОБ ПРЕВРАЩЕНИЯ РАЦЕМИЧЕСКОГО ТРАНС-N-МЕТИЛ-4-(3,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-1-НАФТАЛИНАМИНА В ЦИС-ИЗОМЕР  
(57) Новый способ превращения транс-изомера N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталимина в цис-изомер N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталимина.

2  
Способ включает осуществление взаимодействия транс-изомера N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталимина или его смеси с вплоть до равных весовых частей с соответствующим цис-изомером, с основным равновесным агентом, таким как трет-бутиксид калия в реакционно-инертном полярном органическом растворителе до окончательного получения смеси цис/транс-изомеров, в которой количество цис-аминна присутствующего достигает постоянного значения около 2:1 в расчете вес/вес.

Вышеуказанную полученную смесь можно использовать в качестве промежуточного продукта, из которого в результате получают чистый цис-/1S/-/4S/-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинин (ссуэтралин), который известен как антидепрессант. б-з.п. ф-лы.

RU 2079483 C1

BEST AVAILABLE COPY

RU 2079483 C1

Настоящее изобретение относится к способу рециркуляции транс-амина в цис-амин. Более конкретно, оно относится к новому способу превращения транс-изомера N - метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтилинамина в соответствующий цис-изомерный продукт.

Последнее соединение пригодно в качестве промежуточного соединения, которое в результате приводит к получению антидепрессанта, известного как цис-/1S/ /4S/- N - метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтилинамин (сертралин).

В патенте США N 4536518 и 4556676 W.M. Welch, Jr. et. al., а также в статье W.M. Welch, Jr. et. al. в *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 27, N 11, p. 1508 (1984) описан многостадийный способ синтеза чистого рацемического цис-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтилинамина, исходя из легко доступного 3,4-дихлорбензофенона.

На последней стадии этого синтеза N-4-/3,4-дихлорфенил-3,4-дигидро-1-/2H/-нафталенилиден/метенамин восстанавливают каталитическим гидрированием или с использованием комплекса металгидрида до N-метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтилинамина, который в действительности представляет собой смесь цис- и транс-изомеров в виде рацемата.

Затем вышеуказанную изомерную смесь разделяют на компоненты обычными способами, например, фракционной кристаллизацией хлористоводородных солей или на хроматографической колонке с силикагелем соответствующего свободного основания.

Разделение выделенного цис-рацемата свободного основания соединения в растворе с оптически-активной селективно осаждающей кислотой, например, D -/-/-миндальной кислотой, классическим способом, в конце концов, приводит к получению целевого цис-/1S/ /4S/-энантиомера (сертралина).

Тем не менее, вышеописанный способ получения чистого цис -/1S/ /4S/- N - метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтилинамина не выгоден, так как одновременно получают большие количества нежелательного рацемического транс-изомера (который неизбежно ведет к образованию нежелательного транс-/1S/ /4S/-энантиомера), который должен, в конце концов, быть отброшен, за счет чего снижастся общий выход целевого цис-/1S/ /4S/-энантиомера и возрастает стоимость продукта. Поэтому целью настоящего изобретения было использовано нежелатель-

ного транс-изомера, который является продуктом, совместно получающимся в вышеописанном синтезе, и тем самым снижение общей стоимости продукции.

Другой, и более конкретный целью настоящего изобретения является превращение вышеуказанного транс-рацемата свободного основания в соответствующий цис-изомер, и за счет этого - рецикл нежелательного ранее транс-изомера обратно в способ настоящего изобретения получения целевого цис-изомера.

Еще одной, и еще более специфичной целью настоящего изобретения является превращение нежелательного ранее хирального транс -/1S/ /4R/-изомера в соответствующий хиральный цис-/1S/ /4S/-изомер, который и является сертралином.

В соответствии со способом настоящего изобретения предложен способ превращения транс-изомерного N-метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтилинамина в цис-изомерный N - метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтилинамин, причем указанный способ включает осуществление взаимодействия транс-изомерного N-метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтилинамина в присутствии вплоть до равной весовой части соответствующего цис-изомера с основным равновесным агентом, таким как 1,3-длазабицикло [5,4,0] унде-7-он, или низшим (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкоксидом щелочного металла, таким как трет.-бутоксид калия, в реакционно-инертном полярном органическом растворителе при температуре в интервале от около 55°C вплоть до около 125°C до тех пор, пока количество целевого цис-амина в полученной смеси цис/транс-изомеров не достигнет постоянного значения около 2:1 в расчете на вес.

В этой связи следует учитывать, что при использовании термина транс-изомерный N-метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтилинамин подразумевают, что он включает не только рацемическое транс-соединение, но также соответствующий хиральный транс-/1S/ /4R/- энантиомер, который легко получит из него путем разделения с помощью L -(+)-миндальной кислоты, что было впервые сообщено W. M. Welch Jr. et. al. в вышеуказанной статье в *Journal of Medicinal Chemistry*.

Более конкретно, за счет использования способа настоящего изобретения рециркулированный исходный материал, такой как чистый рацемический транс-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафта-

BEST AVAILABLE COPY

линамин, или 1:1 по весу смесь указанного транс-изомера с соответствующим цис-изомером, превращают в смесь, включающую до около 2:1 по весу цис/транс-изомеров наиболее простым способом.

Как было указано ранее, последняя 2:1 полученная смесь пригодна в качестве промежуточного продукта, который ведет к получению чистого цис-/1S//4S/-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина (сертрамина), который известен как антидепрессант.

Аналогичным способом хиральный транс-/1S//4R/-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидрофенил-1-нафталинамин или 1:1 по весу смесь указанного транс-изомера с соответствующими цис-изомерами (то есть хиральным цис-/1S//4S/-энантиомером, также превращают в смесь, содержащую до около 2:1 по весу цис/транс-изомеров наиболее простым способом.

Однако в последнем случае получаемая 2:1 цис/транс-смесь хиральных изомеров приводит непосредственно к получению сертрамина, так как уже не требуется стадии разделения.

В соответствии со способом настоящего изобретения реакцию уравнивания обычно ведут, используя молярный избыток основного агента равновесия по отношению к полному количеству N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина из исходного используемого материала/, то есть транс-изомера с вплоть до около равной мольной частью цис-изомера/, т. е. т.д. и предпочтительно, используя молярное отношение исходный материал/реагент в интервале от между ниже и вплоть до около одного моля указанного исходного материала на моль основного уравнивающего агента, причем более предпочтителен интервал от около 1,0:1,0 до около 1,0:3,0 для того чтобы осуществить целевое превращение транс-изомера в цис-изомер, как обсуждалось ранее.

Обычно способ ведут в реакционно-инертном полярном органическом растворителе при температуре в интервале от около 55°C до около 125°C и предпочтительно в интервале от около 65°C до около 90°C до тех пор, пока не будет достигнута целевая конверсия до постоянного соотношения 2:1 (по весу) цис/транс-смеси.

Обычно реакция уравнивания требует промежутка времени по крайней мере четырех часов, хотя на практике предпочтительно вести реакцию в течение около 40 часов.

Предпочтительные реакционно инертные полярные органические растворители для использования в этой связи включают простые низшие диалкил (C<sub>4</sub>-C<sub>4</sub>) эфиры, содержащие всего по крайней мере пять атомов углерода, такие как ди-изопропиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, метил-н-бутиловый эфир и этил-изопропиловый эфир, также циклические эфиры, как тетрагидрофуран и диксан, алкилированные гликоли, содержащие всего от четырех до восьми атомов углерода, такие как 1,1-диэтоксиметан, 1,2-диметоксиметан, 2-этоксипропанол, 2-н-бутоксипропанол, диметиловый эфир бутиленгликоля и ди-н-пропиловый эфир этиленгликоля, а также низший- N, N-диалкил/низший/алканоламиды, содержащие вплоть до шести атомов углерода (причем по крайней мере один из указанных атомов присутствует в N, N-незамещенном алканоламидном фрагменте), такие как диметилформамид, диэтилформамид, диметилацетамид, диэтилацетамид, диметилпропионамид и т.д.

Предпочтительные уравнивающие агенты, которые используют для целей настоящего изобретения, включают 1,8-дизабицикло[5.4.0]унден-7-ен, 1,5-дизабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан, ди-изопропиламин лития и тетраметилпиперидил лития, а также различные низшие алкоксиды (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) металлов, такие как низшие алкоксиды (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) щелочных металлов, например, этоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Оптимальных результатов обычно достигают в том случае, если используют диметилформамид и аналогичные алканоламиды вместе с первыми тремя указанными основными уравнивающими агентами, а тетрагидрофуран и другие растворители эфирного типа используют вместе с остальными основными уравнивающими агентами, такими как трет-бутоксид калия и т.п.

В последнем случае, особенно если тетрагидрофуран используют в качестве растворителя вместе с уравнивающим агентом алкоксидного типа часто, оказывается, что более удобно и выгодно на практике использовать небольшие количества соответствующего низшего алканол для того, чтобы "активизировать" вышеуказанный эфирный растворитель, и тем самым, служить дальнейшему повышению растворимости исходного материала и конечных продуктов, содержащихся в выбранной системе растворителя.

Обычно небольшого количества алканол, например 5 объемных % в расчете на полный объем эфирного растворителя, оказывается достаточно для этой цели.

После завершения реакции уравнивания целевой продукт, а именно чистый рацемический цис-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамин или его чистый хиральный цис-/1S//4S/-энантиомер, легко выделить из реакционной смеси такими обычными способами как, например, вначале удаляя растворитель (выпаривая его при пониженном давлении), а затем растворяя полученный остаток в хлорированном низшем углеводородном растворителе, например, метилхлориде, S-тетрахлорэтаноле, хлорформе или четыреххлористом углероде, с последующей промывкой и сушкой полученного раствора и последующим выпариванием растворителя при пониженном давлении до получения обесцвечивающейся смеси 2:1 (по весу) цис/транс-смеси (что определяют по данным таких аналитических методов, как тонкослойная хроматография, жидкостного хроматография высокого давления, спектроскопия ядерного магнитного резонанса и т.д.) в виде остатка с масла.

Если это масло растворяют затем в эфирном растворителе, например тетрагидрофуране, и обрабатывают сухим газообразным галогенводородом, например безводным хлористым водородом, целевой цис-амин осаждается из раствора в виде кристаллической галогенводородной соли, тогда как соответствующий транс-амин остается в растворе.

Таким образом, такой исходный материал, как нежелательный транс-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамин или 1:1 (по весу) смесь его с целевым цис-изомером легко превращается в чистый кристаллический цис-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамингидрохлорид, то есть вышеуказанную 2:1 (по весу) цис/транс-смесь.

Аналогичным образом, нежелательный хиральный транс-/1S//4R/-энантиомер превращают в целевой хиральный цис-/1S//4S'/-энантиомер, то есть цис-/1S//4S'/-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамингидрохлорид, как обсуждалось ранее.

Чистый рацемический транс-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинаминный исходный материал, который можно использовать для осуществления процесса уравнивания настоящего изобретения также, как и целевой рацемический цис-амин-целевой продукт, оба описаны как

хлористоводородные соли в статье W. M. Welch, Jr. et al., как указано в Journal of Medicinal chemistry, 27, 11, p.1508/1984/, наряду с соответствующими свободными основаниями, и приблизительно 1:1 (по весу) смесью рацемических цис- и транс-изомеров (в виде свободных аминовых оснований) в неочищенной форме.

Чистый рацемический цис-амингидрохлорид описан также в патенте США 4536518 W. M. Welen, Jr. et al., наряду с неочищенными смесями двух изомеров в виде хлористоводородных солей, тогда как чистый рацемический транс-амингидрохлорид также описан в патенте США 4556676 W. M. Welch et al.

Чистый хиральный транс-/1S//4R/-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамин-исходный материал, так же описан, как хлористоводородная соль в указанной ранее статье W. M. Welch, Jr. et al., наряду с соответствующим аминовым свободным основанием.

Как было указано ранее, смесь 2:1 (по весу) цис/транс-рацемических N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинаминовых изомеров получается как конечный продукт способа настоящего изобретения и является ценным промежуточным продуктом, который приводит к получению антидепрессанта, известного как сертралин или цис-/1S//4S/-N-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамин.

Более конкретно, если указывают 2:1 (по весу) полученную цис/транс-смесь рацемических N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинаминовых оснований вначале превращают в соответствующие хлористоводородные соли в системе эфирного растворителя, например чистого тетрагидрофурана, из раствора выделяется исключительно чистая кристаллическая рацемическая соль цис-амин в виде кристаллического осадка до получения чистого рацемического цис-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамингидрохлорида, который затем выделяют и превращают обратно в чистое рацемическое свободное основание, а затем последовательно разделяют классическими способами, используя методики, описанные W. M. Welch Jr. et al. в вышеуказанной работе до окончательного получения целевого чистого цис-/1S//4S/N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина (сертралина) в виде хлористоводородной соли.

Соответствующую 2:1 (по весу) цис/транс-смесь хиральных N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-

нафталинаминовых изомерных оснований получают в виде конечного продукта, полученного по способу настоящего изобретения в виде промежуточного продукта для получения сертралина, но отпадает необходимость в стадии разделения, так как целевой чистый хиральный цис -/1S//4S/-амин (сертралин) получают непосредственно после выделения кристаллической хлористоводородной соли.

Итак, новый способ настоящего изобретения предлагает путь превращения нежелательного транс-изомерного N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина обратно в целевой чистый цис-изомер (рацемический или хиральный), и таким образом эффективно рециркулирует нежелательный ранее транс-изомер обратно в рассматриваемый способ получения указанного целевого цис-изомера.

Последнее, в свою очередь, является основным усовершенствованием по сравнению с известным уровнем, учитывая существенное облегчение и простоту операции, снижение количеств примесей и удешевление производств.

#### Пример 1

Смесь, состоящую из 5,0 г (0,0164 моля) рацемического транс-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина (W. M. Welch, Jr. et. al., Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 27, N 11, 1508 (1984), растворяют в 60 мл тетрагидрофурана, который содержит также 3,09 мл трет-бутанола и 3,68 г (0,0328 моля) трет-бутоксид калия, и нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 48 часов.

После завершения стадии растворитель удаляют, выпаривая при пониженном давлении, а полученный остаток помещают в метиленхлорид и промывают последовательно тремя порциями по 60 мл воды, затем сушат над безводным сульфатом магния.

После удаления осушающего агента с помощью фильтрования, а растворителя - выпариванием при пониженном давлении в остатке получают масло, которое оказывается 2:1 (по весу) смесью рацемических цис- и

транс-аминов, по данным ядерного магнитного резонанса.

Если это масло растворяют в тетрагидрофуране, а затем обрабатывают безводным газообразным хлористым водородом, цис-амин выпадает в осадок в виде гидрохлорида, тогда как транс-амингидрохлорид остается в растворе.

Таким образом, в итоге получают 3,5 г (62) чистого рацемического цис -N-метил-4-/3,4-дифторфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамингидрохлорида (т.пл. 275 - 277°C) в виде выделенной кристаллической соли.

Температуры плавления, указанные в литературе для чистого цис - амин-гидрохлорида и чистой рацемической трансаминхлористоводородной соли, были 275 - 277°C 214 - 216°C, соответственно, по данным W.M. Welch, Jr. et. al. B. Journal of Medicinal Chemistry, vol 27, N 11, p 1508 (1984).

#### Пример 2

В способе примера 1 используют в качестве исходных материалов 5,0 г (0,0164 моля) 1:1 (по весу) смеси чистого рацемического транс-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина и чистого рацемического цис-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидронафталинамина вместо одного только соответствующего чистого транс-изомера, используя те же молярные соотношения.

В этом конкретном случае получаемый соответствующий конечный продукт представляет собой остаточное масло, которое, по данным ядерного магнитного резонанса, является 2:1 (по весу) смесью рацемического цис- и транс-аминов, практически идентичной во всех отношениях продукту примера 1.

Затем из полученной смеси выделяют чистый рацемический цис-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамингидрохлорид (т.пл. 275 - 277°C) по способу примера 1.

В этом случае выход чистого продукта достигает 61% в расчете на общее количество использованного исходного материала.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ превращения рацемического транс-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина в соответствующий рацемический цис-изомерный продукт, отличающийся тем, что кипятят рацемический транс-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамин, возмож-

но содержащий вплоть до около равной весовой части соответствующего цис-изомера, с C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-алкоксидом щелочного металла в тетрагидрофуране в присутствии C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-АлкОН до тех пор, пока количество целевого цис-амина в полученной цис/транс-

смеси не достигнет постоянного значения около 2 : 1 в расчете на вес.

2. Способ по п.1, *отличающийся* тем, что рацемический транс-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталин-амин, как исходный материал, не содержит какого-либо значительного количества соответствующего цис-изомера.

3. Способ по п.1, *отличающийся* тем, что в качестве исходного материала используют 1 : 1 цис/транс-смесь, состоящую из примерно равных весовых частей рацемического цис- и рацемического транс-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталин-амина.

4. Способ по п.1, *отличающийся* тем, что используют молярный избыток агента равновесия по отношению к полному количеству N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-

1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина- исходного материала.

5. Способ по п.1 или 4, *отличающийся* тем, что молярное отношение исходного материала N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина к  $C_1 - C_4-AlkOH$  находится в интервале от около 1,0 : 1,0 до около 1,0 : 3,0 соответственно.

6. Способ по п.1, *отличающийся* тем, что используют тетрагидрофуран в смеси с меньшим количеством трет-бутанола.

7. Способ по п.1, *отличающийся* тем, что чистый рацемический цис-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталин-амин выделяют из полученной 2 : 1 цис/транс-смеси в виде галогенводородной соли.

Заказ 3454

Подписное

ВИНИПИ, Рег. ЛР № 040720

113834, ГСП, Москва, Раушская наб., 4/5

121873, Москва, Бережковская наб., 24 стр. 2.

Производственное предприятие «Патент»

BEST AVAILABLE COPY